Aus dem Institut für Pharmakologie u. experimentelle Therapie
der Universität Breslau
Direktor: Professor Dr. O. Eichler

Untersuchungen über die Wirkung von Giftlattich (Lactuca virosa) und seiner Inhaltsstoffe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät der
Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

vorgelegt von

Hans-Georg Scholtze

Breslau 1940
Druck: Hochschulverlag, Karl Vater, Breslau 5, Siebenhufener Straße 11/15

Gedruckt mit Genehmigung

der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. Eichler.

Dekan: Professor Dr. Gottron.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus zweierlei Gründen nahm sich die Wissenschaft in den letzten Jahren erneut der Erforschung einer altbekannten Heilpflanze, der Lactuca virosa (Giftlattich) an:

1. Im Bestreben dem Arzt ein sicher wirkendes hustenstillendes Mittel, das nicht zur Morphingruppe gehört, an die Hand zu geben.
2. Bei der Ueberprüfung vergessener Heilpflanzen nach Möglichkeit einheimische Drogen als Rohstoffe zu berücksichtigen.

Nur durch wissenschaftliche Untersuchung kann eine wirkliche Sicherung der Therapie erreicht werden. Das soll unsere kurze einführende Abhandlung über die Geschichte der Lactuca virosa zeigen.

Die Gattung Lactuca (1) umfaßt ca. 70 Arten und ist über alle 5 Erdteile verbreitet. Ihr wirtschaftlich bedeutendster und gleichzeitig auch häufigster Vertreter ist der Garten- oder Kopfsalat (Lactuca sativa). Für eine therapeutische Verwendung aber kam immer nur der Giftlattich (Lactuca virosa) in Frage. Er war im Altertum schon als Heilpflanze bekannt. Ueber 300 Zitate befinden sich allein im alten Schrifttum über den Giftlattich. Die Herstellung der Extrakte, Tinkturen und Pulver erfolgte aus der gesamten Pflanze, aus dem Samen oder aus dem Milchsaft. Der getrocknete Milchsaft, Lactucarium, ist meist der Ausgangspunkt der Therapie. Bis zu 9 galenischen Anfertigungen werden in alten Kräuterbüchern angeführt. Zwar wechselte im Laufe der Zeit die arzneiliche Verwendung vom Diureticum bis zum „Narkosemittel", doch blieb der Giftlattich immer bekannt und gelobt wegen seiner beruhigenden Wirkung auf das Nervensystem, als mildes Sedativum, welcher zugleich den trockenen Husten beseitigt, dabei aber auch in großen Dosen ungiftig ist (Kindermedizin und opiatempfindliche Patienten), den Appetit anregt und keine Müdigkeit hinterläßt.

Auch die Kräuterbücher des Mittelalters erwähnten die beruhigende und schlafbringende Wirkung des Lattichs. Am Ausklang dieses Zeitabschnittes verschwand seine Anwendung, um dann um die Mitte des 19. Jahrhunderts (1842) erneut weitestgehende Verbreitung in einer Sirupzubereitung der Apotheker Aubergier, (Auvergne) und Alois Goeris

1) F. Schlemmer; Die deutsche Heilpflanze 1937, Nr. 7.

(Zell an der Mosel) zu finden. Ab 1890 wurde das Lactucarium in Deutschland nicht mehr verwendet, ja es wurde in die dritte Ausgabe des DAB nicht mehr aufgenommen und konnte sich nur noch in den Ergänzungsbüchern behaupten. Neue Hinweise erfolgten erst wieder 1930.

Diese Schwankungen sind verständlich, wenn wir die Empfindlichkeit der maßgeblichen Wirkstoffe bei den verschiedenen Trockenverfahren kennen, wobei in der Pflanze vorkommende zersetzende Fermente mehr oder weniger inaktiviert werden. Darin haben wir Einblick gewonnen durch die neuesten Untersuchungen von Schenck (2), gelang es doch, die wichtigsten Bestandteile des Giftlattichs zu isolieren und ein brauchbares Herstellungsverfahren zu entwickeln.

In Deutschland wurde das Lactucarium früher (3) in der Weise gewonnen (Zell an der Mosel), daß die Lactuca virosa kurz vor der Blütezeit etwa 30 cm unterhalb der Spitze geköpft und der austretende Milchsaft in einer Tasse gesammelt wurde. Täglich wurden dann von der Pflanze 10 Scheiben in der Stärke von 1 mm abgeschnitten und dieser Vorgang wurde bis zum völligen Verbrauch der Pflanze wiederholt. Der gesammelte Milchsaft wurde dann in der Sonne getrocknet, wobei er an der Oberfläche eine braune Farbe annahm. Das so gewonnene Lactucarium zeigte ungleiche Wirkung. Die Nachteile dieses alten Verfahrens beruhten im wesentlichen auf einer zu langen Trocknungszeit (2 Monate an der Sonne), bei der die Wirkstoffe an die Oberfläche diffundierten und im feuchten Milieu durch oxydierende Fermente der Zerstörung verfielen.

Diese Nachteile der langdauernden Trocknung vermeidet das neue Verfahren durch Absaugen des feuchten Milchsaftes mit nachfolgender Zerstäubung der wässerigen Lösung und Bildung eines Trockenpulvers. Dieses Präparat enthält nun alle pharmakologischen Wirkstoffe (4), ist einheitlich, nicht zersetzlich und dosierbar.

Rückblickend stellen wir fest, daß wahrscheinlich bestimmte Apotheker durch Zufall und Routine die Zersetzung

2) G. Schenck, H. Graf und W. Schreber; Arch. d. Pharmazie 277, 5. Mitteilung (1939).

a) G. Schenck und. H. Graf; Arch. d. Pharmazie 1936, 1. Mitteilung.

3) Peyer; Apotheker Ztg. 1930, 236.

4) A. W. Forst; Münch. med. Wschr. 1937, 1251.

der Wirkstoffe in ihren Herstellungsverfahren vermieden, dadurch wirksame Präparate anfertigten, die eine starke Verbreitung fanden. Weil aber das Verfahren nur ihnen bekannt blieb und zwar (ohne chemische Leitung) unbewußt den richtigen Weg ging, mußte das Verfahren verloren gehen und dadurch die Lactuca virosa in Mißkritik kommen, ohne allerdings jemals ganz aus dem Arzneischatz zu verschwinden.

Die chemische Analyse — unter Begleitung der pharmakologischen Prüfung — erbrachte die Isolierung der Reinsubstanzen, deren Wirksamkeit von Forst (4) geprüft wurde. Auch hierin kam es zur vorübergehenden Fehlbeurteilung, die aus der Literatur übernommen wurde, daß die Gesamtdroge wirksamer als die Reinsubstanz sei. Es war angegeben worden (5), daß die Droge mit 0,3 % Lactucin wirksamer wäre, wie entsprechende Mengen isolierten Lactucins. Dieses Resultat erzielten auch Schenck und Forst in den ersten Mitteilungen ihrer Versuche. Der Anlaß dafür war die damals noch unzureichende chemische Bestimmungsmethode des Lactucins. Wenn aber ein Großteil des in der Droge vorhandenen Wirkstoffes der Analyse entging, mußten die Angaben über die quantitativen Verhältnisse fälschlich eine übermäßig große Wirkung der Gesamtdroge im Verhältnis zu den vorher isolierten Wirkstoffen (Lactucin und Lactucopikrin) ergeben und zu dem falschen Schluß führen, daß entweder noch andere unbekannte Wirkstoffe vorhanden seien, oder daß die Gesamtdroge durch eine mystische Art der Potenzierung mit anderen Stoffen erhöht wirksam sei. Isoliert in Betracht zu ziehen sind natürlich die in der Gesamtdroge vorhandenen Stoffe, die zu einer erhöhten Löslichkeit der Hauptwirkstoffe führen und durchaus Bedeutung haben können.

Die Aufgabe, die wir uns stellten, bestand darin, die in alten Berichten besonders hervorgehobene hustenbekämpfende Wirkung der Lactuca virosa nachzuweisen und quantitativ mit anderen Mitteln zu vergleichen, dann aber auch die Frage von unserem Gesichtspunkt anzugehen, ob durch eine der von Schenck hergestellten Reinsubstanzen, Lactucin bezw. Lactucopikrin, die Gesamtwirkung der Droge erreicht wird, oder ob durch eine geheimnisvolle Mischung die Wirkung in der Gesamtdroge gesteigert wird, ein Problem,

5) Fronmüller; Dtsch. Klinik 1862, S. 395.

das die Pharmakologie bei jeder Pflanze einzeln immer beschäftigt und auch für jeden Fall einzeln zu lösen hat. Zur Lösung dieses letzteren, immer wieder auftauchenden Problems ist gerade das Tierexperiment besonders geeignet. Denn wenn auch eine qualitative Wirkung an Patienten leichter beobachtet werden kann, ist eine quantitative Verfolgung und Vergleichung, wenn überhaupt, dann nur mit größten Schwierigkeiten zu erreichen.

Methodik.

Diese Möglichkeit besteht jetzt durch die neue, von Eichler und Smiatek (6) angegebene Methodik, die wir hier nur soweit darstellen wollen, als zum Verständnis der Kurven notwendig erscheint. Bei diesem Verfahren wird am Meerschweinchen durch vorherige Behandlung mit Schwefelsäurenebeln ein für Wochen gleichbleibender Reizhusten erzeugt, der therapeutischer Behandlung zugänglich ist. Wir zählten die Zahl der in einen Zeitraum von je einer halben Stunde fallenden Hustenstöße. Nach der Vernebelung wurden solche Zählungen wiederholt vorgenommen, der Durchschnitt als 100 % gesetzt. Von da ging dann die Berechnung während der Medikamentwirkung aus. Die Versuche wurden prinzipiell an mehreren parallel behandelten Tieren vorgenommen. Die Zahl der Tiere war teilweise sehr groß (bis 17), sie wurde auf den Kurven in Klammern hinter der Dosierung vermerkt. Bei den Kurven ist zu werten: die allgemeine Tiefe und Dauer der Wirkung; dann aber wird man den Kurvenpunkt wichtiger einschätzen, der wenigstens in der Richtung durch einen der Nachbarpunkte bestätigt wird.

Versuche.

Zuerst gingen wir darauf aus, einen Vergleich der galenischen Zubereitung, also der Gesamtdroge, mit einem bekannten Mittel zu erreichen. Als Droge wählten wir das Latucyl, das in 10 %iger Lösung in zuverlässiger Zusammensetzung uns zur Verfügung stand*). Als Vergleichssubstanz wählten wir Morphin, das zwar nicht am häufigsten angewandt wird, aber am stärksten wirkt. Die Zufuhrart sollte auf gleichem Wege stattfinden, also nahmen wir, weil es so am bequemsten war, die subcutane Injektion vor. Die Ver-

6) Eichler und Smiatek; Schmiedebergs Arch.: im Druck.

*) Der Firma Knoll und Herrn Dr. Schenck verdanken wir die bei uns geprüften Zubereitungen und ihre Fraktionen.

suche erstreckten sich auf mehrere Dosierungen, aber nur die Resultate bei einer Dosierung geben wir auf Bild 1

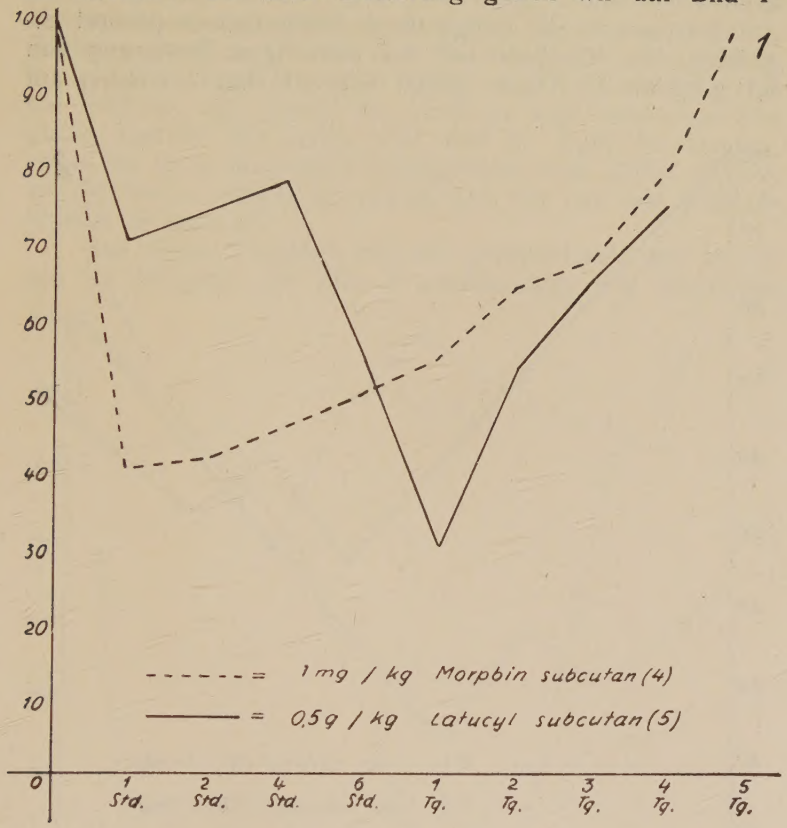

Bild 1: Vergleich von 0,5 g/kg Latucyl mit 1 mg/kg Morphin subcutan. Die Stärke der Wirkung ist ungefähr gleich, die Wirkung von Lacutyl aber verzögert.

wieder, zugleich mit dem Verlauf der Morphinwirkung. Wir werden nach dieser Kurve das Urteil abgeben, daß die Tiefe der Wirkung von 0,5 g/kg Lactucyl (= 5 ccm unserer Lösung) etwa der von 1 mg/kg Morphin entspricht. Der Unterschied scheint uns aber in der verzögerten Wirkung der Droge zu liegen. Während Morphin schon nach einer Stunde die maximale Wirkung zeigt, sehen wir bei Lactuca die tiefste Wirkung erst nach beträchtlicher Verzögerung am nächsten Tage auftreten. Diese Versuche mußten wir

aufgeben, weil die Stellen der subcutanen Injektion gangränös wurden.

Jetzt wurde die Droge durch Schlundsonde peroral zugeführt. Die Resultate mit der einmaligen Dosierung von 0,1 g/kg an 12 Tieren geben wir auf Bild 2 wieder, auf

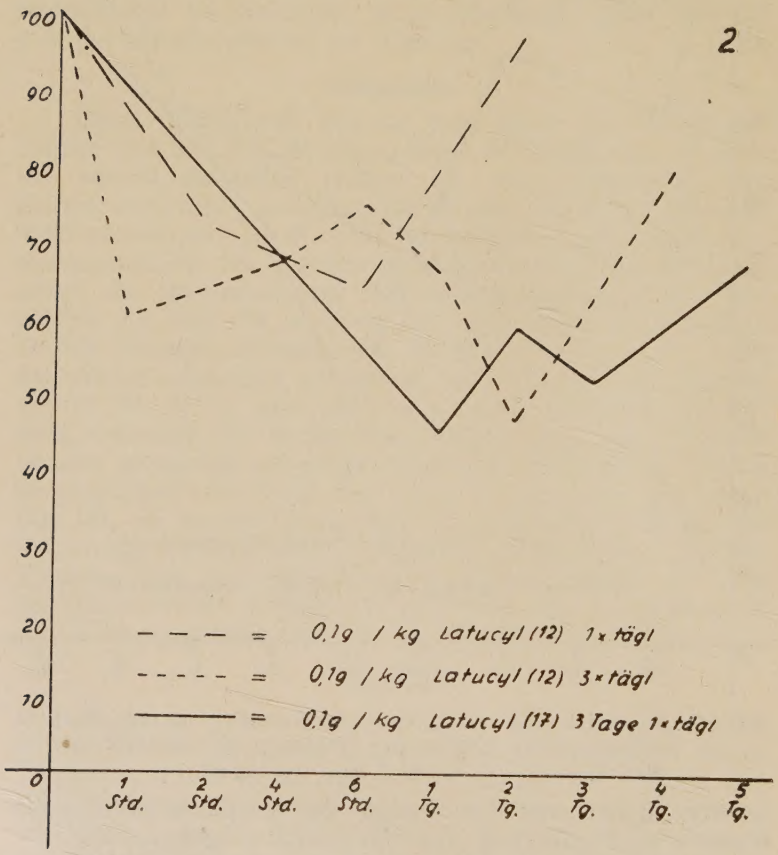

Bild 2: Wirkung dreier verschiedener Dosierungsarten von Latucyl. Bei der dreimaligen Gabe an einem Tage erfolgte die Gabe im Abstand von 2 Stunden. Erst nach der letzten Gabe wurde zum ersten Male registriert, deshalb wird der Anschein einer rascheren Wirkung in dieser Gruppe erweckt. In Wirklichkeit ist auch hier die langdauernde verzögerte Wirkung festzustellen.

dem eine deutliche aber schwache Wirkung von kurzer Dauer sichtbar wird. Diese Dosierung wurde jetzt nicht überschritten, aber durch wiederholte Gaben eine additive Wirkung erreicht. Die Art der Dosierung (3 mal täglich je 0,1 g und 3 Tage je einmal 0,1 g) zeigt in gleicher Weise die Addition, die sowohl die Tiefe als auch besonders ihre Dauer betrifft. Wir sehen jetzt, daß die Zahl der Hustenstöße bis unter die Hälfte herabgesetzt wird. Dabei müssen wir besonders darauf hinweisen, daß der von uns erzeugte Husten intensiv ist.

Aus einem Vergleich mit der großen Dosis von 10 mg pro kg Morphin auf Bild 3 ersehen wir, daß durch die

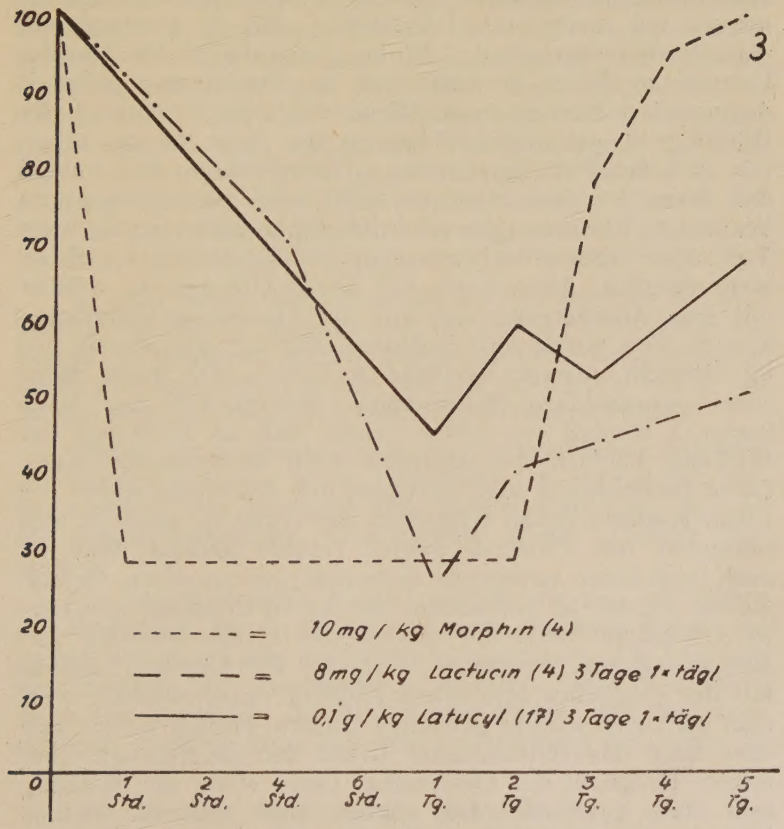

Bild 3: Vergleich von Latucyl mit den identischen Mengen von Lactucin und Morphin.

addierten Gaben fast die Tiefe der Morphinwirkung erreicht, ihre Dauer aber übertroffen wird. Wenn man den Verlauf der einmaligen Dosierung auf Bild 1 daneben hält, wird man feststellen müssen, daß durch eine verteilt gegebene Dosis ein höherer Effekt erreicht wird, als durch einmalige Gabe derselben Substanzmenge. Solche Art der Arznei- und Giftwirkung ist gar nicht so selten zu beobachten.

Wenn wir nach den bisherigen Versuchen ein wertendes Urteil über die Lactuca als Hustenmittel abgeben wollen (ohne etwa Beeinflussung von Flimmerbewegung und Sekretion in den Bronchien zu berücksichtigen, die ja bei der Indikation Reizhusten keine wesentliche Rolle spielen dürften), werden wir zuerst einmal feststellen, daß die Beobachtung einer hustenbekämpfenden Wirkung aus der Geschichte der Lactuca zu Recht besteht und im Experiment jederzeit demonstriert werden kann. Wenn wir aber die Stärke der Wirkung in quantitativer Hinsicht ins Auge fassen, sehen wir, daß die Wirkung schwach ist. Wir wissen, daß sowohl das Atem- wie das Hustenzentrum beim Menschen gegen hemmende Einwirkungen sehr viel empfindlicher ist als beim Tier. Eine direkte Uebertragung der Dosierung ist daher nicht möglich. Aber wenn wir Vergleiche ziehen, werden wir eine Abschätzung rein aus der Dosierung vornehmen können. Das würde also bedeuten, daß wir den Zusatz pro kg Gewicht unserer Versuche fortlassen. Die beim Menschen gebräuchliche Morphindosis beträgt 5-10 mg. Nach Kurve 1 werden wir sofort sehen, daß an Intensität der Wirkung Lactuca mit Morphin nicht konkurrieren kann. Diese Beobachtung wird durchaus mit den Erfahrungen der Klinik konform gehen (Gespräch mit Gutzeit), wenn es sich besonders um schweren akuten Husten handelt. Hier ist auch noch keine zwingende Notwendigkeit gegeben, irgendwelche Opiate zu vermeiden, da die Anwendung nur kurz ist. Da solche Arten von Husten eine rasche Wirkung verlangen und eine verzögerte Wirkung, wie hier bei Lactuca, mit der möglichen spontanen Heilung zusammenfällt, wird man ein Urteil schwer gewinnen können. Daraus erklärt sich aber auch das schwankende Urteil der Aerzteschaft über unsere Droge in der Geschichte. Denn wenn die Wirkung sehr stark gewesen wäre, würden auch noch die kleinen Mengen von Wirkstoffen, die bei schlechter Aufarbeitung übrig blieben, sich geltend gemacht haben.

Dagegen wird eine verzögerte, sich allmählich addierende Wirkung besonders deutlich bei dem chronischen Husten der Tuberkulösen in Erscheinung treten. Deshalb haben wir auch gerade aus den Kreisen von Tuberkuloseärzten Berichte über günstige Erfahrungen (7, 8, 9), wobei wir noch hinzufügen möchten, daß wir eine Wirkung auch bei anderem Husten annehmen können. Wir möchten hier aus unseren Versuchen nur eine Erklärung über das verschiedene Urteil verschiedener Aerzte und verschiedener Zeiten darstellen.

Einen Vorteil hat nun Lactuca vor Morphin und zwar die fehlende Wirkung auf das Atemzentrum. Schon Forst (4) hat darauf hingewiesen, daß die von ihm nachgewiesene sedative Wirkung mit keiner Atemhemmung verknüpft ist, vielleicht weil sie niemals die Stärke eines Schlafmittels erreicht, auch nicht bei Ueberdosierung. Etwas Analoges sehen wir bei der vermehrten Wirkung derselben Dosis, wenn sie nicht auf einmal gegeben wird, die auch nicht die Atmung betreffen kann. Wir ersehen aus den Kurven, daß die Hustenwirkung nicht mit der sedativen zeitlich identisch ist. Die Unabhängigkeit ergibt sich auch aus Folgendem:

In einer Reihe von Versuchen wurden zugleich mit dem Latucyl bestimmte Mengen von Antipyrin (0,125 g/kg) gegeben. Antipyrin ist ein Erregungsmittel des Atemzentrums, wirkt aber auch sonst in den von uns gewählten hohen, fast an die tödliche Gabe grenzenden Dosierung, erregend.

Durch diesen Zusatz wurde die hustenstillende Wirkung der Lactuca in keiner Weise beeinflußt. Das ist zugleich eine Erweiterung der Versuche mit Dicodid-Cardiazol (6), die die pharmakologische Trennbarkeit beider Zentren aufweisen.

Als abschließendes Kapitel wollen wir nun auf die in der Einleitung dieses Abschnittes angeschnittene Frage eingehen, inwieweit eine bestimmte Reinsubstanz, das Lactucin, die Wirkung der Gesamtdroge ersetzen kann. Wir sehen dazu den Vergleich auf Bild 3 und finden, daß die Reinsubstanz Lactucin eher eine stärkere Wirkung hat, wenn sie

---

7) G. Schröder; Dtsch. Tuberk. Blatt 1938, 5.

8) W. Heesen; Dtsch. med. Wschr. 1937, 1731.

9) J. Behrens; Münch. med. Wschr. 1938, 139.

allein gegeben wird, als wenn sie zugleich mit den anderen Substanzen der Droge zugeführt wird. Nun befindet sich in der Droge noch ein zweiter von Forst sedativ wirksam gefundener Bitterstoff, das Lactucopikrin. Die Menge ist nach Schenck (2) etwa die Hälfte des Lactucins. Forst gibt nun an, daß die sedative Wirkung nur $^1/_5$ des Lactucins beträgt Gewicht/Gewicht gerechnet. Also auf die Wirkung der Gesamtdroge bezogen, würde rund $^1/_{10}$ durch Lactucopikrin gedeckt. Diese 10 % würden wir bei Berücksichtigung der Streuung auch noch in unserer Abschätzung unterbringen können, sodaß wir mit dieser kleinen Korrektur für erwiesen halten, daß die hustenstillende Wirkung der Lactuca virosa sich isolieren läßt im Lactucin. Schenck (10) spricht davon, daß die Begleitsubstanzen wichtig sind, um das schwerlösliche Lactucin in Lösung zu halten, wodurch die Resorption begünstigt werden könnte. Dieser mögliche Effekt kommt bei unseren Versuchen nicht zur Geltung, weil die Wirkung zu protahiert ist, um eine Resorptionsverlangsamung überhaupt merkbar werden zu lassen. Nach unseren obigen Bemerkungen über die stärkere Wirkung fraktionierter Gaben, werden wir sogar eine stärkere Wirkung erwarten können, die wir auch aus unseren Kurven herauslesen könnten. Doch möchten wir auf diesen geringen Unterschied keinen Wert legen. Wir sehen also wieder, wie meistens, daß die Pflanze nicht gewachsen ist, um beim Menschen den Reizhusten zu stillen, sondern, daß der Mensch das Glück hat, in der Lactuca virosa eine Pflanze zu besitzen, die in ihrem Stoffwechsel eine hustenstillende Substanz produziert, die sie vermutlich für sich nicht zur Hustenstillung gebraucht.

10) G. Schenck; Münch. med. Wschr. 1937, 1250.

Zusammenfassung.

Die Berichte über die reizhustenbekämpfende Wirkung des Giftlattichs (Lactuca virosa) und seiner Zubereitung, die wir in der Literatur des Mittelalters und auch später vorfinden, lassen sich im Tierversuch bestätigen und quantitativ verfolgen. Die Wirkung ist bei Gewichtsvergleich der Wirkung des Milchsaftes ca. 500 mal schwächer als beim Morphin. Dieses Verhältnis wird aber günstiger, wenn die Droge fraktioniert gegeben wird, weil ihre Wirkung protrahierter ist, und erreicht dann nur noch eine etwa 50 mal schwächere Wirkung. Allerdings ist nicht zu erwarten, daß die ganze Tiefe der Morphinwirkung je erreicht werden kann, weshalb die Opiate bei schwerstem Reizhusten wohl nicht ersetzt werden können. Man kann beim Vergleich feststellen, daß etwa die Gesamtwirkung der Droge repräsentiert wird durch den Bitterstoff Lactucin, der offenbar auch der Repräsentant der sedativen Wirkung ist.

Lebenslauf.

Am 12. Juli 1912 wurde ich als Sohn des Bergingenieurs Georg Scholtze und seiner Ehefrau Ida, geb. Matzel in Michalkowitz geboren. Nachdem ich 4 Jahre die Volksschule und 9 Jahre die Hitler-Oberrealschule in Beuthen OS. besucht hatte, bestand ich 1932 die Reifeprüfung und praktizierte anschließend ebenfalls in Beuthen 2 Jahre in einer Apotheke. Die Prüfung als Apothekenassistent legte ich an der Regierung in Oppeln OS. ab. Seit 1934 studierte ich Medizin in Breslau, Hamburg und Würzburg. Das Physikum (1936) und die medizinische Staatsprüfung (1939) bestand ich in Breslau.

Hans-Georg Scholtze.